Der Mechanismus des plötzlichen Herztodes bei der Beriberikrankheit

Von

Dr. Karel Frederik Wenckebach

korr. Mitglied d. Akad. d. Wiss.

(Vorgelegt in der Sitzung am 20. Oktober 1932)

Der rasche Herztod, der Beriberikranke häufig schon im Anfangsstadium dieser Krankheit befällt, hat die Aufmerksamkeit der Tropenärzte schon seit vielen Dezennien auf sich gelenkt. Trotzdem war es noch nicht gelungen, eine klare Einsicht in die sich hier abspielenden Vorgänge im Kreislaufapparate zu erlangen. Vor einigen Jahren wurde es auf Grund der von Aalsmeer (Java) gesammelten klinischen Befunde endlich möglich, wenigstens einen Teil dieses ungelösten Herzproblems aufzuklären. Für die fast ausschließlich die rechte Kammer befallende Herzerweiterung, für das Wesen der Herzmuskelerkrankung und die paradoxe Erscheinung eines bis zur letzten Stunde normal bleibenden Elektrokardiogramms konnte eine vorläufig befriedigende Erklärung aufgestellt werden (1).

Vieles blieb jedoch noch unbekannt, wenn auch seitdem neuere Untersuchungen von Aalsmeer (2) und Hayasaka und Inawashiro (6) wichtige Tatsachen ans Licht gebracht hatten. Es blieb daher erwünscht, an Ort und Stelle das Herz und die Kreislaufstörung und namentlich den pathologisch-anatomischen Befund noch einmal zu studieren, in der Hoffnung, einen Anhaltspunkt für weiteres Eindringen in dieses Problem zu finden. Die lange gewünschte Gelegenheit dazu wurde mir durch eine Einladung seitens der »Koningin Wilhelmina Jubileums Stichting« in Batavia verschafft. Die Arbeitsbedingungen an den Medizinschulen in Java (Niederländisch-Indien) und Singapore (Malakka) waren die besten, die man sich wünschen könnte, wodurch es mir möglich war, einige neue, wichtige Tatsachen festzustellen. Das hier Mitgeteilte soll nur als vorläufiger Bericht betrachtet werden, eine ausführliche Bearbeitung, speziell der anatomischen Befunde, wird später erscheinen.

1. Die pathologische Anatomie (Singapore).

Es ist bis jetzt nicht gelungen, die höchst eigenartigen Herzveränderungen der Beriberi künstlich beim Versuchstier hervorzurufen. Dadurch besteht der Nachteil, daß die anatomische und histologische Untersuchung dieses Herzens immer nur am Endstadium des Krankheitsprozesses beim Menschen stattfinden kann.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Wie sich der Zustand entwickelt, bleibt dadurch, soweit es die mikroskopischen Veränderungen betrifft, unbekannt. Die grob anatomischen Verhältnisse lassen sich im Verlauf der Krankheit sehr schön mit Hilfe der systematisch durchgeführten Radiographie wenigstens teilweise feststellen; allerdings ist dabei eine fehlerlose Deutung der Röntgenbilder eine absolute Bedingung. Es wäre aber etwas ganz anderes, endlich das Herz selbst einmal in die Hand zu bekommen. Die Aussicht, auch diesen Wunsch zu erfüllen, war jedoch nicht sehr groß, weil Java schon in so hohem Maße saniert worden ist, daß das »Shôshin« (japanischer Name für den Todeskampf des Beriberiherzens) nur mehr sehr selten an Kliniken und Ambulanzen zur Beobachtung kommt. Ein Glücksfall jedoch machte es mir möglich, im großen chinesischen Tan Tock Seng Hospital in Singapore (Pathologe Dr. J. Tull) ein namhaftes anatomisches Material sammeln zu können.

In der älteren Literatur aus der Zeit, wo die Beriberi eine der häufigsten und gefürchtetsten tropischen Krankheiten war, wird immer wieder hervorgehoben, daß der rasche Herztod auffallend häufig bei jungen Menschen eintritt, die so wenig von der Krankheit spürten, daß sie sich noch nicht krank gemeldet hatten. Hieraus geht hervor, daß die für Beriberi typischen Erscheinungen einer Degeneration des peripheren Nervensystems noch nicht in stärkerem Grade vorhanden sein konnten, sonst hätten Gehstörungen und allgemeine Müdigkeit sich schon längst bei der Arbeit bemerkbar gemacht. Gerade dieser letztere Umstand spielte zweifellos eine bedeutende Rolle, denn es ist bekannt, daß nichts für das Beriberiherz so schädlich ist, wie körperliche Anstrengung. Dadurch sind gerade diese noch nicht gelähmten Beriberipatienten in der großen Gefahr, durch körperliche Erschöpfung sich dem plötzlichen Versagen des Herzens auszusetzen (Aalsmeer). Auch Aufregungen, Verwundungen, besonders auch interkurrente Infektionskrankheiten (Malaria, Dysenterie, Pneumonie u. a. m.) bringen diese größere Gefahr für das Herz mit sich.

Dieses »Shôshin« macht einen unvergeßlichen Eindruck schwersten Leidens. Die Atemstörung trägt nicht das Bild der bekannten kardinalen Dyspnoe, sondern das einer schwersten Hemmung der Atembewegungen. Das Herz ist sehr stark vergrößert und verdrängt die Lungenränder besonders nach links, während gleichzeitig die Leber unmäßig, fast bis in Kugelform geschwollen und außerordentlich schmerzhaft ist. Der Kranke findet sich in keiner Lage erleichtert. Er kann nicht sitzen, nicht liegen, weder am Rücken noch auf einer Seite. Ächzend und stöhnend vor Schmerzen im Oberbauch und vor Luftmangel wälzt er sich behutsam von einer Lage in die andere oder liegt zusammengekauert auf einer Seite, für eine Zeit scheinbar ruhig, danieder. Dabei wird er immer schwächer und erschöpfter. Es sieht beinahe so aus, als ob Atmung und Kreislauf in gleicher Weise mechanisch verhindert würden. Ich kann mich nur an einen beobachteten Fall erinnern, in welchem unter den gleichen Bedingungen ein ähnliches klinisches Bild

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

höchster Lebensgefahr zur Beobachtung kam (14, Fall, 7, p. 51). Die früher angenommene Lähmung der Atmungsmuskulatur konnte ich in unseren Fällen nicht finden.

Nach dem Tode ist das Herz immer stark vergrößert, und zwar bekanntlich hauptsächlich die rechte Hälfte. In der schönen Monographie Dürck's über die pathologische Anatomie der Beriberi (4) beschreibt der Autor, wie sehr in einigen seiner Fälle das rechte Herz eine fast blasenförmige Erweiterung aufwies. Meistens ist das linke Herz kleiner oder wenigstens viel kleiner als die rechte Hälfte. Leider fehlen grob anatomische Abbildungen. Um die richtigen Größenverhältnisse des Herzens und der zentralen Gefäße zu erhalten, erschien es geboten, unmittelbar p. m. durch eine intravenöse Formalininjektion alle Gewebe zu fixieren. Wird das Herz in der gewöhnlichen Weise entfernt, dann fällt das Organ zusammen und schrumpft derart, daß von seiner ursprünglichen Form nur sehr wenig übrig bleibt. Kiewiet de Jonge (7) und Roll (11) sprechen von der leicht zerreißbaren Herzwand, die so weich ist, daß schon bei mäßigem Druck der tastende Finger unversehens durch die Wand schlüpfen kann. Hingegen zeigt uns das mit Formalin einbalsamierte Material ein außerordentlich klares Bild der vorhandenen Herz- und Gefäßveränderungen. In neun so vorbehandelten Fällen war der Herzzustand völlig identisch. Wesentliche Unterschiede bestanden nur in der Größe des linken Ventrikels.

Daß die unter gewissem Druck stattfindenden Formalininjektionen durch stärkere Dehnung das Bild in keiner Weise verändert hatten, bewies der Vergleich dieses Befundes mit einem sofort p. m. sezierten Kadaver, der auch photographisch festgelegt werden konnte. Auch hier am unberührten Herzen ist die rechte Hälfte in erstaunlicher Weise und wie mit Gewalt erweitert. Der Vorhof mit seiner auseinandergezerrten, papierdünnen Wand ist durch das durchscheinende Blut blauschwarz gefärbt. Die rechte Kammer bildet die ganze Vorfläche des Herzens und läßt von der linken Kammer nichts oder beinahe nichts sichtbar. Am meisten auffallend ist die gewaltige Vorwölbung des rechten conus arteriosus, ganz besonders da, wo dieser das »Ansatzstück« der art. pulm. bildet. Letzteres ist ein nie fehlendes Detail dieser rechtsseitigen Erweiterung, so daß es als Kennzeichen des Beriberiherzens (und solcher Herzen, welche in der gleichen Weise zugrunde gehen) gelten darf. Die schlaffen, zusammengefallenen, bei der Sektion sofort ausgeschnittenen Herzen ließen diese Ausbuchtung wohl erkennen, so daß auch die spärlichen früheren Abbildungen in der Literatur (u. a. Shimazono) diese damals noch nicht auf ihren diagnostischen Wert erkannte Besonderheit zeigen.

Die so lange unverstanden gebliebene Tatsache, daß der Lungenkreislauf und die linke Herzhälfte meistens von Überfüllung und Erweiterung freibleiben, ist eigentlich nicht verwunderlich; man findet das gleiche Überwiegen der Stauung im rechten Herzen fast gesetzmäßig allen solchen Fällen, in welchen der ganze

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Herzmuskel in gleichem Maße erkrankt ist. Es entsteht dann sofort ein unvermeidlicher Unterschied zwischen rechts und links: Nur das rechte Herz wird gezwungen, die ganze Blutzufuhr aus dem Körper in sich aufzunehmen und zu verarbeiten. Sobald es dazu nicht mehr imstande ist, wird das Minutenvolum kleiner und verringert sich die Zufuhr zu den Lungen und dem linken Herzen. Je schlechter der Zustand rechts wird, um so weniger werden Lungen und linkes Herz gefüllt. So bleiben diese beiden frei von Erweiterung und bleiben meistens sogar enger und kleiner als dies in normalen Verhältnissen der Fall ist (siehe Aalsmeer und Wenckebach [1] und Wenckebach [13], p. 29). Die gleiche Erscheinung läßt sich in allerlei anderen Krankheitszuständen erkennen, wenn man nur das noch unberührte Herz in situ beobachtet (z. B. beim akuten Diphtherietod).

Nicht nur das rechte Herz, sondern alle proximalen Venen und die Leber sind derart übermäßig gefüllt, daß man sich mit Staunen fragt, wieso häufig schon im Anfang der Krankheit ein solches Hochwasser (malayisch »bandjir«) im Herzen und in dem ganzen venösen Staugebiete zustande kommt. Es muß eine ganz ungewöhnlich große Zufuhr von Blut zum Herzen stattgefunden haben, merkwürdigerweise bei einer Krankheit, welche infolge der unzweifelhaften Herzmuskelschwäche eher einen sehr geringen Kreislauf erwarten lassen würde. Ein Blick auf diesen Zustand wird auch beim Leser diese Frage aufkommen lassen, um so mehr, als der gleiche Befund in dem ganzen Dutzend der vom Autor beobachteten Fälle erhoben werden konnte. Diese Frage zu lösen, schien uns die erste dringende Aufgabe.

2. Herz- und Gefäßerscheinungen in frisch eingelieferten Fällen von Beriberi (Batavia).

In den letzten Jahren hat die Beriberi auf Java an Häufigkeit sehr stark abgenommen; die schweren, chronischen Fälle mit den Lähmungen, Atrophien und Ödemen kommen auf Westjava nicht mehr vor und der akute Tod ist eine große Seltenheit geworden. Es sind schon Monate, ja Jahre vergangen, ohne daß sich Beriberipatienten auf den sonst so gewaltig besuchten Polikliniken meldeten. Nichtsdestoweniger spielt die Krankheit noch eine etwas unheimliche Rolle, insoweit man mit latenten Formen zu rechnen hat, welche bei Verwundungen, Operationen, Geburten und akuten Infektionskrankheiten überraschenderweise einen plötzlichen Herztod verursachen. Auch unter Säuglingen kommt die Krankheit noch immer häufig vor.

Wir hatten das Glück, in den ersten Wochen meines Aufenthaltes auf Java ungefähr ein Dutzend Fälle in der internen Klinik des Professors de Langen beobachten zu können. Es waren hauptsächlich junge Menschen, welche erst seit kurzem Beschwerden bekommen hatten, bei denen Ödeme häufig noch gar nicht und eine beginnende Nervenentartung erst in sehr leichten Formen vorhanden waren. Im Gegensatz dazu klagten sie hauptsächlich über Herzklopfen und zeigten diejenigen so häufig beschriebenen Erscheinungen an Herz und Kreislauf, welche in diesem Stadium

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

vorhanden sein müssen, soll man zur Diagnose Beriberi berechtigt sein. Diese Erscheinungen sind:

a) Ein vergrößertes Herz, palpatorisch, perkutorisch und besonders röntgenologisch feststellbar: Vergrößerung nach beiden Seiten, in sogenannter Mitralform, wobei die linksseitige Taille stark nach links vorgewölbt ist. Schon in leichten Fällen ist das Herz auffallend groß, besonders für den Malayen mit seinem meist schmalen Herzschatten.

b) Geräusche: meist systolisch oder auch präsystolisch, den paukenden ersten Ton begleitend; in schweren Fällen oft ein deutliches, gezogenes diastolisches Geräusch an der Vorderfläche. Bei Körperbewegung oder Aufregung werden die Geräusche viel deutlicher, in der ruhigen Bettlage nehmen sie meistens bald an Lautheit ab.

c) Sichtbare und tastbare, wogende Pulsationen an der Vorderfläche des Herzens, wie sie ausführlich von Aalsmeer beschrieben wurden. Es kann ein starker Spitzenstoß vorhanden sein, häufig aber auch fehlen. Die Pulsationen machen sich merkwürdigerweise am stärksten in den Zwischenrippenräumen unmittelbar links vom Sternum bemerkbar.

d) Klopfende Pulse, welche die Corrigan'schen Merkmale der Zelerität aufweisen. Über den großen Arterien hört man einen deutlichen Gefäßton.

e) Überfüllte Hals- und Armvenen und eine nie fehlende, häufig sehr schmerzhafte Schwellung der Leber. In schwereren Fällen ist ein positiver Leberpuls vorhanden und es ist klar, daß vom ersten Anfang an starke kardiale Stauung besteht.

f) Erschwerte Atmung, Herzklopfen und Schmerzen im Epigastrium sind die Beschwerden des Patienten selbst. Von den vorhandenen neuropathologischen Beschwerden sehen wir hier ab.

g) Die Waden sind verdickt, fühlen sich hart an und sind beim Zwicken schmerzhaft. Diese plumpen Muskeln machen besonders beim schlanken Malayen einen sehr merkwürdigen Eindruck. Es ist wichtig, daß an den Knöcheln oder an der Vorderfläche der Tibia keine Spur von Ödemen vorhanden zu sein braucht. Die schmerzhaften Waden hindern den Patienten beim Gehen sehr stark.

Das Gesamtbild dieser Erscheinungen und der schädliche Einfluß der geringsten Bewegung auf Herz und Puls wirken regelrecht verwirrend auf denjenigen, der sie zum erstenmale beobachten kann. Man betrachtet es von allen Seiten und weiß nicht recht, was damit anzufangen. Jeder Tropenarzt versichert uns, daß dieser Symptomenkomplex in allen frischen Fällen vorhanden ist. Stellt man aber weitere Fragen, dann bekommt man sehr verschiedene

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Meinungen zu hören, die uns noch mehr verwirren. Gerade die Verschiedenheit der Ansichten über wichtige Fragen ist ein Hauptgrund des großen Interesses, welches die Ärzte für die augenscheinlich verschwindende, jedoch, wie gesagt, noch häufig latent vorkommende Beriberi übrig haben.

3. Der Adrenalinversuch nach Aalsmeer (Soerabaya).

Der geringe Erfolg einer kardialen Therapie in den schweren Fällen drohenden Shoshins hat begreiflicherweise dazu geführt, viele Mittel, die wenigstens etwas zu versprechen schienen, anzuwenden. Dazu gehörte auch das Adrenalin, welches u. a. von Shimazono (12, 13) erprobt wurde. Der Erfolg war ein unerwünschter, denn aus irgendeinem Grunde hat es den Zustand deutlich verschlechtert. Aalsmeer (2) machte die gleiche Erfahrung, hat aber diese Wirkung des Mittels sorgfältig untersucht und fand merkwürdigerweise, daß die ungünstige Wirkung nur bei Beriberipatienten, welche sich noch in dem »aktiven« Stadium des Krankheitsprozesses befinden, eintritt. Die Folgen der subkutanen Einspritzung von 1 cm^3 der 0·01 prozentigen Lösung sind: Die Herztätigkeit wird beschleunigt und stärker klopfend, die Gefäßtöne werden viel lauter und werden auch über kleineren, mehr peripheren Arterien hörbar. Der diastolische Blutdruck sinkt, eventuell sogar bis Null. Dieser Versuch wird natürlich nie in schweren Fällen durchgeführt, weil hier die heftigen Erscheinungen dann schon alle vorhanden sind und eine Verstärkung gefährlich werden könnte. Nur während der Bettbehandlung wird von Zeit zu Zeit (z. B. einmal wöchentlich) injiziert, wobei dann festgestellt wird, daß die Reaktion mit dem Fortschreiten der Besserung an Stärke abnimmt und bei Heilung des aktiven Krankheitsprozesses vollständig verschwindet. Die Reaktion ist deswegen ein willkommenes, bis jetzt noch fehlendes Mittel, die Intensität der Krankheit selbst und den Erfolg der verschiedenen Behandlungsformen richtig beurteilen zu können. Auch kann sie bei zweifelhafter Beriberidiagnose in der einen oder der anderen Richtung entscheidend sein.

Als ich in der Klinik der niederländisch-indischen Ärzteschule (Nias) in Soerabaya diesen Versuchen beiwohnte, stand ich, wie vorher in Singapore und Batavia, ganz besonders von dem großen Umfang, der Kraft und der Deutlichkeit der auftretenden Veränderungen an Herz und Kreislauf betroffen. Der erste Patient, den ich sah, war schon auf dem Wege der Besserung, mit schon beruhigtem Herzen, einem noch etwas zu tiefen diastolischen Druck, während der Puls nicht mehr stark klopfte und nur ein weicher Gefäßton über der Art. crur. hörbar war. Nach einer subkutanen Einspritzung der 0·01 prozentigen Adrenalinlösung geschieht nach einer Anzahl Minuten, welche vom Stadium der Krankheit abhängen, folgendes: Der Gefäßton über der Cruralis wird schnell zunehmend lauter, bis endlich ein Knall gehört wird, der den englischen Namen des

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

»pistolshot-sound« wohl verdient. Im selben Augenblick sinkt der diastolische Blutdruck sehr stark ab, der Patient fühlt stärkeres Herzklopfen und neben dem Sternum zeigen sich die schon beschriebenen Pulsationen wieder, welche während der Behandlung schon lange verschwunden waren.

Das plötzliche Wiederauftreten dieser Erscheinungen, welche in allen Hinsichten mit den spontanen Symptomen der schwersten Fälle identisch sind, ließ uns hoffen, daß die Ursache der von uns postulierten starken Blutzufuhr zum Herzen sich hier vielleicht offenbaren könnte. Das war um so wahrscheinlicher, als einfache klinische Beobachtungen uns noch mehr Daten in dieser Richtung verschafften: Die Venen an Arm und Hals, schon stark gefüllt vor dem Versuch, schwellen zusehends an, sobald die Adrenalinwirkung eintritt. Wenn man den Arm des liegenden Patienten hebt, entleeren sich die Venen nicht vollständig, so wie im normalen Zustand, in der Richtung des Herzens; die uns fehlende Ader, welche bei den Malayen über die Mitte des M. biceps verläuft und schon auf der Straße bei dem Arbeiter auffällt, bleibt auch bei vertikalem Stand des Armes bis zu einem gewissen Spiegel gefüllt. Letzterer zeigt dann die Niveauschwankungen des Venenpulses wie ein regelrechter Manometer. Man kann hier ohne weiteres den Venendruck messen. Die Jugularvenen werden dermaßen gefüllt und gespannt, daß der vorher sichtbare Venenpuls unterdrückt wird, wie das der Fall ist, wenn man z. B. einen stark gestauten Patienten auf dem Rücken liegen läßt.

Noch andere wichtige Veränderungen zeigen sich hier: Die Stauungsleber wird merklich größer und härter, das Herz schwillt an, nicht selten wird die »Voussure« der Herzgegend noch stärker gewölbt; die Lungenränder werden durch die größer werdende rechte Kammer seitwärts, besonders nach links, verschoben und der Perkussionsschall wird in der Herzgegend und rund herum deutlich dumpfer. In diesem Augenblicke sehen und verstehen wir auch schon den Ursprung der erwähnten Pulsationen links vom Sternum, denn hier liegt jetzt das rechte Herz mit seiner ganzen Vorderfläche unmittelbar der Brustwand an, und muß seine Bewegungen den Interkostalräumen mitteilen.

Eine Überraschung und einen willkommenen Beitrag zum Gesamtbild der Erscheinungen lieferte uns das Hörbarwerden eines lauten Nonnengeräusches in der Vena cruralis in dem Augenblicke, in welchem die benachbarte Art. cruralis anfing, knallende Gefäßtöne zu produzieren.

Ein solches Venengeräusch wird allgemein und zweifellos mit Recht als Folge eines stark beschleunigten Blutstromes durch weite und schlaffe Gefäßwände betrachtet. Unter dem Lig. pouparti sind diese Bedingungen durch das Zusammenkommen vieler Venen aus verschiedenen Richtungen und durch das Vorhandensein einer kleinen Zisterne reichlich gegeben. Das Geräusch gibt einen besonders deutlichen Eindruck der Geschwindigkeit, mit der das Blut aus der

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Peripherie der unteren Extremitäten zum großen zentralen Stauungsgebiete abfließt.

Das Auffinden dieses Geräusches an dieser ungewöhnlichen Stelle wurde dadurch erleichtert, daß man während des Adrenalinversuches den Cruralton ununterbrochen mit den Stethoskopen auskultiert. Dadurch konnte uns das Auftreten des Geräusches beim Beginn der Adrenalinwirkung nicht entgehen. Sobald beim Abklingen der Reaktion die Gefäßtöne schwächer werden, nimmt auch das Geräusch ab und verschwindet alsbald vollständig. Während des Sausens kann man mit der Fingerspitze ein feines Schwirren auf der Vena cruralis fühlen.

Es schien erwünscht, die schon ansehnliche Zahl von Befunden noch mit einem wichtigen Wert zu vervollständigen, nämlich mit dem Verhalten des Venendruckes im Verlaufe der Adrenalinreaktion. Nach der Methode von Tabora und Moritz wurde ein Manometerrohr mit einer nicht allzuengen Injektionsnadel verbunden und mit Natrium citricum gefüllt. Die Nadel wird in eine der großen Armvenen eingeführt und es gelingt ohne störende Blutgerinnung, den Venendruck während einer halben oder 3 Viertelstunden zu messen. Bei Beriberipatienten, welche die hier genannten Herz- und Gefäßerscheinungen zeigen, ist dieser Druck immer hoch, z. B. 8—10—12 *cm* Wasserdruck und höher. In der schweren Krise des Shôshin wird sogar bis über 30 *cm* gefunden und der Stempel einer in die proximalen Venen eingeführten Pravaz-Spritze kann mit Kraft zurückgepreßt werden. Wenn nun die Adrenalinwirkung eintritt, die Gefäßtöne laut werden und der diastolische Druck schnell sinkt, steigt im selben Augenblick rasch der Venendruck in der Armvene häufig auf mehr als die doppelte Höhe, z. B. von 6 bis 16 *cm* oder von 12 bis 24 *cm* usw. Auch diese nie vermißte Erscheinung folgt in ihrem Kommen und Gehen dem Betragen der Gefäßtöne, der Schwellung der Venen und der Herzpulsationen; sobald der diastolische Druck in den Arterien wieder steigt, fällt der Venendruck.

Die Summe dieser Beobachtungen gibt uns nicht nur das Recht, sondern zwingt uns anscheinend zu folgender Vorstellung: Die pathologische Anatomie führt uns zu der Überzeugung, daß das Versagen des Herzens einer ungewöhnlich kräftigen und unter hohem Druck stehenden Überschwemmung der zentralen Venen und des rechten Herzens zuzuschreiben ist. Die hier genannten klinischen Befunde sind beweisend für die Realität dieses Vorganges. Zu gleicher Zeit weist alles darauf hin, daß irgendeine Erweiterung des (peripheren) Kreislaufs dabei eine Rolle spielt (Sinken des diastolischen Blutdrucks, schnellender Puls, Gefäßtöne). Auch frühere Autoren (Reinhard [10], Inawashiro und Hayasaka [6]) haben eine ähnliche Erweiterung angenommen und vermuteten, daß sie für ihren Teil an der Kreislaufstörung der Beriberi Schuld trug. Fragen wir uns aber, welches Gefäßgebiet erweitert ist, dann muß es wohl das der kleinsten Arteriolen und der sogenannten Prä-

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

kapillaren sein, welches auch in normalem Zustand den Abfluß aus und dadurch den Druck in dem aortalen Gebiet reguliert. Wäre eine pathologische Erweiterung des Kapillarnetzes und der kleinen Venen vorhanden, so hätte das Blut sich in diesen Gebieten anhäufen und die Zufuhr zum Herzen abnehmen müssen, so wie man sich das bei Kollapszuständen vorstellt. Hier jedoch kann infolge der Erweiterung des periphersten Querschnittes der arteriellen Strombahn das Blut schnell und in vermehrter Menge abströmen und via Kapillaren und periphere Venen das zentrale Venengebiet und das rechte Herz überfüllen.

Durch das Fehlen des normalen peripheren Widerstandes in den Präkapillaren verliert der Blutstrom wahrscheinlich viel weniger an systolischem Druck, als dies gewöhnlich der Fall ist. So kann die Überschwemmung der genannten zentralen Gebiete nicht nur schnell und überreichlich, sondern auch unter dem hohen Druck zustande kommen, welchen die Verhältnisse des rechten Herzens am Sektionstisch schon vermuten ließen.

Aalsmeer (3) hat vor kurzem darauf hingewiesen, daß der Kreislaufzustand bei der Beriberi mit der der Aorteninsuffizienz und des arteriovenösen Aneurysmas vergleichbar ist. Lewis und Drury (8) fanden für diese Zustände den Ausdruck des »Leckens« (Rinnens, nicht Schließens) des arteriellen Systems. Im ersten Fall läuft das Blut in die linke Kammer zurück, im zweiten strömt es seitwärts ins venöse Gebiet ab. Hier aber scheint das große »Leck« sich am Ende der arteriellen Bahn zu befinden. Das Blut rinnt schnell ins Karpillarnetz weg, die Arterien entleeren sich ebenfalls sehr schnell, der diastolische Druck sinkt, die Gefäßwand bleibt entspannt und schnellender Puls und Gefäßtöne können sich zeigen.

Der gleiche Zustand besteht zweifellos auch in anderen Krankheiten, u. a. in schweren Fällen von M. Basedow, und scheint hier, wie Polak (9) schon meinte, eine Gefahr für das Herz zu sein; auch bei der reinen Hyperthyreoidie können Gefäßtöne auftreten. Vor kurzem gelang es, aus dem Vorhandensein dieser Töne in allen mittelgroßen Arterien diesen Zustand, die Hyperthyreoidie, zu erkennen; es stellte sich dann heraus, daß die Frau, welche früher an Myxödem gelitten hatte, sich nach und nach an einen Mißbrauch von Schilddrüsentabletten gewöhnt hatte. Als sie die Tabletten nicht mehr nahm, hörten die Gefäßtöne auf.

Aalsmeer hat nachgewiesen, daß seine Adrenalinreaktion in Basedowfällen sich genau so äußert wie bei der Beriberi.

Die Erweiterung der Peripherie des arteriellen Systems spielt im normalen Zustand zweifellos die wichtigste Rolle bei der Vergrößerung des Minutenvolums während der körperlichen Arbeit. Sie ist daher sicherlich eine der wichtigsten reaktiven Maßnahmen der zentralen Kreislaufregulierung und bezweckt, die Möglichkeit eines bedeutend vermehrten Zuflusses von Blut zum Herzen zu verwirklichen. Diese Regulierung erfüllt beim normalen Individuum ihre Aufgabe in vollendeter Form, weil das Herz schon automatisch die größere Zufuhr mit entsprechend größerer Minutenleistung beantwortet. Wo aber das Herz dieser Aufgabe so wenig gewachsen

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

ist, wie offenbar bei der Beriberi, müssen die hier beschriebenen Zustände sich einstellen. Die altbekannte ominöse Bedeutung der körperlichen Arbeit für das Beriberiherz wird uns dadurch auch beinahe etwas Selbstverständliches.

4. Der Pitressinversuch.

Die am Anfang unserer Untersuchung gestellte Frage: wie, durch welchen Mechanismus wird bei der Beriberi eine so große Zufuhr von Blut zum Herzen hervorgerufen, scheint durch die hier mitgeteilten Befunde in einfachster Weise beantwortet zu sein. Nichtsdestoweniger kann diese Beweisführung noch nicht als geschlossen betrachtet werden. Man verlangt in solchen Fällen mit Recht noch einen »Kreuzversuch«, welcher in diesem Falle müßte beweisen können, daß Verengerung der Arteriolen die genannten Erscheinungen aufhebt. Es wird sich auch bei ausführlicher Bearbeitung dieses Problems zeigen, daß allerlei andere Faktoren die hier geschilderten Vorgänge mit hervorrufen oder wenigstens ändern können, wie z. B. ein langer rezidivierender Verlauf der Krankheit, der Grad der Leistungsfähigkeit des linken Herzens usw. Es ist uns jedoch bei einem ersten Versuch in dieser Richtung gelungen, ein einwandfreies experimentum crucis durchzuführen.

Die Wahl von unmittelbar gefäßverengenden Mitteln ist nicht sehr groß, das hervorragendste Mittel, das Adrenalin, wirkt sich hier in gerade entgegengesetzter Richtung aus und scheint eher die schon vorhandene Erweiterung noch zu vermehren. Pituitrin war ohne scharfe Indikationsstellung schon von Aalsmeer versucht worden, jedoch ohne sichtbaren Erfolg. Ergotamin kam in Betracht und wäre zweifellos auch bei Versuchen anzuwenden. Es ist jedoch in den letzten Jahren durch Parke Davis ein gefäßverengendes Produkt des Hypophysenhinterlappens unter dem Namen Pitressin in den Handel gebracht worden, welches durch seine starke konstriktorische Wirkung die Bedingungen am besten zu erfüllen schien. Allerdings wurde von Goldenberg und Rothberger (5) nachgewiesen, daß große Dosen neben peripherer Verengung auch einen starken tödlichen Krampf der Kranzgefäße beim Hunde hervorrufen können. Mit Rücksicht auf die Wichtigkeit, welche ein in dieser Richtung wirkender Stoff auch therapeutisch haben könnte, wollten wir einen vorsichtigen Versuch mit der kleinsten Dosis dieses Präparates nicht unterlassen. Das Mittel war glücklicherweise in Soerabaya erhältlich und der Erfolg war ein verblüffender. In einem ziemlich ernsten Fall, wobei die oben beschriebenen Erscheinungen (natürlich ohne Adrenalinversuch) vorhanden waren, verschwand wenige Augenblicke nach der Injektion der kräftige »pistolshotsound« an der art. cruralis. Im gleichen Augenblick schnellte der beinahe bis Null gefallene diastolische Druck in die Höhe, sogar bis 75 und 90 *mm* Hg und sofort berichtete auch der Beobachter des Venendruckes mit einiger Aufregung, daß dieser Druck so plötzlich fiel. Der wohl etwas blaß

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

gewordene Patient hingegen erklärte, daß sein heftiges Herzklopfen aufgehört hatte, seine Atmung freier war und die Spannung im Oberbauch sich bedeutend verringert hatte. Letzteres beruhte auf dem bedeutenden Kleinerwerden der Stauungsleber. Der Puls war ruhig, nicht mehr stark klopfend, die Herzdämpfung war weniger intensiv, keine Pulsationen waren in der Höhe des Herzens zu beobachten, die Lungenränder deckten wieder einen größeren Teil des Herzens, wiewohl das Herz natürlich noch sehr groß geblieben war. Mit einem Wort, abgesehen von diesem letzten Punkt, hatte der Patient seine sämtlichen Beriberisymptome verloren und blieb längere Zeit in einem für ihn behaglichen Zustand ruhig am Rücken liegen. Nach 25 Minuten kehrten die alten Erscheinungen langsam zurück, trotzdem blieb der Zustand noch lange ruhiger als vorher. In allen Fällen, in welchen dieser Versuch angestellt wurde, war der Erfolg in allen Hinsichten derselbe. Einmal dauerte es sogar $^7/_4$ Stunden, bis die Wirkung abgeklungen war.

Der überraschende Erfolg des Pitressins, welcher alles dasjenige, was man mit Hinsicht auf die Kreislaufstörung hoffen könnte, erfüllte, führt uns begreiflicherweise zur Frage, ob nicht die Ursache des hier besprochenen Symptomenkomplexes vielleicht auf einem Fehlen oder einem Mangel der Hypophysenhinterlappenfunktion beruht. In diesem Falle wäre also eine von Anfang an bestehende Störung einer bestimmten inneren Sekretion als eine der Hauptursachen des typischen Krankheitsbildes der Beriberi zu betrachten. Denn die besprochenen Gefäßerscheinungen sind immer vorhanden, werden, wie gesagt, sogar als für die Diagnose unentbehrlich beurteilt und außerdem schreiben wir ihnen die Hauptschuld an dem unerwarteten Herztod zu. Es wäre daher der Mühe wert, diese Frage scharf im Auge zu behalten, und zwar nicht nur aus Wissensdurst.

Man hat schon früher die Möglichkeit derartiger Störungen erörtert. So widmet Shimazono in seinem letzten Aufsatz dem Verhalten der Schilddrüsenfunktion und des Jods bei der Beriberi ein eigenes kleines Kapitel; die eigentümliche Pulsform, die Gefäßtöne und die jetzt auch festgestellte Analogie der Adrenalinreaktion bei Beriberi und bei Basedow legen diesen Gedanken schon sehr nahe. Hingegen sahen wir selbst schon eine gewisse entfernte Analogie zwischen dem Myxödem- und dem Beriberiherzen (6). Inawashiro und Hayasaka glauben eine zu starke Absonderung von Adrenalin auch als Ursache einer von ihnen gefundenen Erhöhung des Blutzuckers annehmen zu können. Die Erweiterung des peripheren Kreislaufes beruhe auf Lähmung der Vasomotoren und auf Acidosis. Man wäre also berechtigt, auch an Funktionsstörung anderer innersekretorischer Drüsen zu denken. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß solche noch nicht mit irgendeiner Sicherheit nachgewiesen sind. Die histologische Untersuchung der Drüse hat noch keine eindeutigen Befunde nachgewiesen und solche wären auch für oder gegen das Bestehen einer Funktionsstörung nicht maßgebend. Außerdem stößt die histologische Untersuchung durch die Kompliziertheit des Gewebsaufbaues auf sehr große Schwierigkeiten. Wir werden also gut daran tun, uns dieser ganzen Frage gegenüber noch sehr kritisch zu verhalten.

Der bis jetzt gewonnene Einblick in das Wesen der Herz- und Gefäßerscheinungen bei der Beriberi führt zu der Auffassung, daß zwei augenscheinlich unabhängige pathologische Faktoren schon im Anfang der Krankheit vorhanden sind:

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

1. Eine Entartung des Herzmuskels, welche den Tonus (als Widerstand gegen Dehnung gemeint) und die Kraft der Verkürzung des Muskels in hohem Maße schädigt. Das Herz ist dadurch nicht imstande, das ihm zugeführte Blut in genügender Menge auszutreiben. Dadurch wird die nach der Systole »restierende« Blutmenge immer größer und das Herz bleibt stärker gefüllt. Die Atonie der Herzwand führt dabei zu einer übermäßig starken Erweiterung der Herzkammer. Die rechte Herzhälfte leidet, wie schon oben gesagt wurde, an erster Stelle.

2. Eine Erweiterung der Endverzweigungen des sogenannten »Querschnittes«, des peripheren arteriellen Systems, wodurch ein beschleunigter, vergrößerter und unter hohem Druck stehender Blutstrom die zentralen Venen, Leber und rechtes Herz überschwemmt.

Beide Faktoren zusammen verursachen die Gefahr, in welcher sich der Beriberipatient schon vom Beginne der Krankheit an befindet.

5. Das Wesen der Herz-, Gefäß- und Muskelschädigung.

Vor einigen Jahren sprachen wir die Meinung aus, daß die Entartung des Herzmuskels durch eine kolloide Wasserbindung in den Muskelzellen selbst (also nicht durch Ödem) verursacht wird. Dürck spricht von einer Auflösung, einem Zerfließen des Sarkolemms. Im allgemeinen sind die damals für unsere Meinung vorgebrachten Argumente freundlich aufgenommen worden. Trotzdem verlangt diese Hypothese dringend eine Bestätigung, was jedoch keine einfache Sache ist. Wie gesagt, stehen frühe Stadien der Herzerkrankung nicht zur Verfügung und außerdem wird man strenge unterscheiden müssen zwischen den Befunden im Anfangsstadium der Krankheit (primärem Beriberieinfluß) und den Herzen der chronischen Fälle, häufig nach wiederholter Rezidive und unter dem Einfluß der schweren allgemeinen Nervendegenerationen (sekundäre Muskelentartung), so wie diese in Dürck's Untersuchungsreihe beschrieben werden. Um trotzdem ein sicher frisches Material der primären Veränderungen kennenzulernen, schien es erwünscht, die stark angeschwollenen Wadenmuskeln des lebenden Patienten zu untersuchen, weil nach unserer Hypothese die primäre Muskelschädigung sowohl Herz wie Skelettmuskulatur ergreift. In einem Fall von brettelharten, maximal geschwollenen Waden wurde von dem Professor der Chirurgie in Batavia unter Lokalanästhesie (ohne Adrenalin) ein kleines Stückchen Muskel entnommen. Aus der Wunde floß auffallenderweise weder Gewebsflüssigkeit noch Blut, wodurch Ödem und Hyperämie als Ursache ausgeschaltet werden konnten. Die fast trockenen dicken Muskelbündel wurden mehr oder weniger aus dem Einschnitt herausgedrängt. Die sorgfältig kontrollierte mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die Muskelfasern dicht aufeinandergelagert waren; außerdem stellte es sich heraus, daß sie ohne jeden Zweifel breiter als normal waren. Eine Woche später wurde aus dem dann schon erschlafften Wadenmuskel des anderen

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Beines neuerdings ein Gewebsstück entnommen; diesmal floß reichlich dünnes Blut aus der Wunde, die Bündel waren schmäler und lagen auch nicht so dicht aneinander.[1] Merkwürdigerweise war die Querstreifung am nativen Präparat breiter und schöner, als ich sie je gesehen hatte. Es ist schwer, bei diesen Tatsachen an eine andere Ursache als an »Quellung« zu denken. Da diese Quellung durch Wasserretention in den Muskelzellen eine Eigenschaft aller quergestreiften Muskeln ist, liegt es auf der Hand, eine Homologie zwischen Herz- und Skelettmuskelerkrankung bei der Beriberi (vielleicht auch bei anderen Krankheiten) anzunehmen.

Die gleiche Quellung als Ursache der peripheren Gefäßinsuffizienz zu betrachten, ist jedoch einstweilen nicht berechtigt, nicht nur weil im Experiment die glatte Muskulatur nicht quillt, sondern weil die Gefäßwand sofort und kräftig auf Adrenalin (hier erweiternd) und Pitressin (verengernd) antwortet. Es kann also der am Herzen geschilderte Gewebsschaden hier nicht vorhanden sein.

6. Die Beriberi der Säuglinge.

Nichts beweist das noch Vorhandensein der Beriberi im übrigens schon so sanierten Westjava überzeugender, als das häufige Vorkommen der Säuglingsberiberi. Hiebei ist es, so wie bei der Barlowschen Krankheit, nicht notwendig, daß die Mutter selbst sichtbare Erscheinungen der Krankheit zeigt. Unter den zahlreichen und wichtigen Problemen, welche diese Krankheit zur Lösung darbietet, verdient die Sicherung der Diagnose natürlich vor allem die Aufmerksamkeit. Auch erfahrene Tropenärzte sind da nicht selten sehr verschiedener Meinung: Andere Krankheiten, wie Malaria, Dysenterie, Ankylostomiasis, Pneumonie u. a., sollen ein ähnliches Krankheitsbild zeigen; ist heute kein Fieber vorhanden, dann kann das morgen der Fall sein! Prof. ten Bokkel Huynink, der erst seit kurzer Zeit als Vorstand der pediatrischen Klinik in Indien war, hat diesen Zweifel als für die Diagnostik und Behandlung besonders störend empfunden. Sein hauptsächliches Argument für die Diagnose Beriberi war, daß nach seiner persönlichen Erfahrung eine Vitamininjektion einen solchen kleinen Patienten in der kürzesten Zeit heilen kann, während er ohne diese Behandlung keinen Tag mehr gelebt hätte. Es ergab sich bald, daß es nicht so unmöglich war, in der Diagnostik weiterzukommen. Nach der Meinung aller Sachkundigen, welche gefragt wurden, gibt es keine frische Beriberi ohne große Herz- und Gefäßerscheinungen. Ein Beriberikind soll daher wenigstens dieses große Herz haben, und es müßte dann auch eigentlich bei dieser schnellen Vitaminheilung eine starke Verkleinerung des Herzens nachweisbar sein. Das ist nun wirklich der Fall, und auf den Neuling macht dieser Vorgang einen sehr starken Eindruck: Man findet ein

[1] Dr. Bergmann vom Anatomischen Institut hatte die Liebenswürdigkeit, von beiden Präparaten je 80 Muskelfasern bezüglich ihrer Breite zu vergleichen und den ersten oberflächlichen Eindruck zu bestätigen.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

solches Kindchen von $3^1/_2$ Monaten ganz erschlafft auf dem Tisch liegend, die Äuglein halb geschlossen, zu schwach, um einen Laut von sich zu geben, blaß unter seiner braunen Hautfarbe, ein Bild des hilflosen Elends. Ein großes Herz und eine deutliche Verdrängung des linken Lungenrandes fehlen nicht. Nach einer Vitamininjektion an zwei aneinanderfolgenden Tagen und ohne die geringste Änderung der Nahrung (das Kind blieb nicht in der Klinik) fand ich das Kind zwei Tage später in der Poliklinik mit lachenden Äuglein auf dem Arm der glücklichen braunen Mutter. Auf den Aufnahmen aus dem ausgezeichneten Röntgeninstitut des Kollegen van Der Plaats war der Leberschatten allein im Flächenausmaß 30%, der Herzschatten zirka 20% kleiner geworden. Der bei kleinen Kindern so deutlich sichtbare Gesamtschatten von Herz und Leber, der uns ein genaues Bild des venösen »Stauweihers« gibt, hatte also in der Projektion um zirka 25% abgenommen. Auch große Zweifler beugten sich vor diesem Befund.

Die Herzvergrößerung ist groß-anatomisch gänzlich identisch mit der des Erwachsenen; die Ausbuchtung des rechten conus arteriosus ist hier in noch viel stärkerem Maße vorhanden und auch besonders deutlich auf dem Röntgenbild sichtbar.

7. Vorläufige Schlußfolgerungen.

Fast alle Eigentümlichkeiten des klinischen Bildes der Beriberi, welche so lange unerklärt blieben, lassen sich mit Hilfe der jetzt gewonnenen Einsicht erklären. Wäre nur das Herz krank, so wäre kein Grund dazu, daß es so plötzlich zugrunde gehen würde und auch einer Behandlung mit Herzmitteln gegenüber so unempfindlich bliebe. Die Gefäßerweiterung allein und die vergrößerte Blutzufuhr zum Herzen würden keine Gefahr mit sich bringen, so lange das Herz gesund ist; nach den dynamischen Gesetzen der Herztätigkeit würde das Herz leicht und dem Grade der Überschwemmung entsprechend, die größere Menge Blut verarbeiten, so wie das im täglichen Leben bei kräftiger Körperbewegung geschieht. Erst das Zusammenarbeiten beider schädlicher Faktoren verurteilt das erschlaffte Herz zu einer übermäßigen Überfüllung und Ausdehnung. Wenn dieser Zustand nicht zu lange gedauert hat oder sich nicht zu häufig wiederholt, kann eine Herabsetzung der Blutzufuhr durch Ruhe und Behandlung noch Rettung bringen. In vielen Fällen ist das offenbar nicht mehr möglich; die Muskelfasern werden überdehnt und in ihrer Struktur derart geschädigt, daß Verkürzung und Rückkehr zum normalen Zustand nicht mehr möglich sind. Das mikroskopische Bild scheint diese rein mechanische Vorstellung zu bestätigen, und zwar in der Form der schon von Dürck beobachteten geschlängelten Faserbündel, welche stark an ein zu lange oder zu stark gedehntes elastisches Strumpfband erinnern.

Wir verstehen jetzt auch, wieso bei den noch nicht durch die Neurodegeneration der Beriberi gelähmten Patienten eine stärkere

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

körperliche Arbeit die Schleusen des arteriellen Systems noch weiter öffnet und eine Springflut die großen Venen und das rechte Herz überschwemmt. Der weiche Herzmuskel ist nicht imstande, genügend Widerstand zu leisten, das irreversible Stadium der Dehnung wird erreicht und ärztliche Hilfe kommt zu spät!

Diese Vorstellungen zwingen uns nach solchen Mitteln zu suchen, welche imstande wären, die offenen Schleusen wieder zu schließen und das Herz vor dem Hochwasser zu schützen. Wie gesagt, entspricht das Pitressin in der vollkommensten Weise diesem Verlangen. Es scheint daher erwünscht, die Wirkung dieser und ähnlicher Mittel in allen Richtungen zu untersuchen. Es ist notwendig, dabei am Krankenbett mit großer Vorsicht vorzugehen, denn, wie gesagt, kann das Pitressin auch die Kranzarterien sehr stark verengern. Man wird auch bei solchen, den Kreislauf umstimmenden Mitteln bedenken müssen, daß in einem geschlossenen Kreis eine Veränderung an der einen Seite immer eine Änderung in entgegengesetztem Sinn an der anderen Seite zur Folge hat. Wenn an der einen Seite unseres Planeten Flut herrscht, ebbt es bei den Gegenfüßlern. So ist es auch hier; die Blutmenge, welche an der venösen Seite alle Gefäße überfüllt und das rechte Herz schwer überlastet, entlastet eo ipso das arterielle System und das linke Herz. Wenn nun eine Verengerung der Arteriolen eintritt, hört zwar die Überschwemmung des Venensystems auf, dafür werden aber die Arterien wieder stark gefüllt und belasten durch ihren Widerstand das linke Herz. Ist jedoch letzteres wie bei der Beriberi ebenfalls erkrankt, so ist es die Frage, ob es auch den schwereren Aufgaben gewachsen sein wird. Man wird daher in Fällen allgemeiner Herzschwäche das Pitressin nur mit größter Vorsicht anwenden dürfen.

Zahlreiche Fragen und Probleme warten jetzt auf weitere Beantwortung. Es würde die Grenzen einer vorläufigen Mitteilung überschreiten, darauf schon jetzt einzugehen. Es schien jedoch berechtigt, einstweilen den merkwürdigen Mechanismus des sterbenden Beriberiherzens kurz darzustellen, weil das Ganze einen wichtigen Beitrag zum jetzt so fleißig bearbeiteten Problem der Wechselwirkung zwischen Peripherie und Zentrum des Kreislaufapparates zu liefern scheint.

Literatur.

1. Aalsmeer und Wenckebach, Herz und Kreislauf bei der Beriberikrankheit. Berlin-Wien 1929, auch Wien. Arch. f. innere Medizin, *16*, 193, 1929.
2. — und Richter, Over den invloed van adrenaline by beriberi. Ned. Tydschr. v. Geneesk., *75*, 1931.
3. — Blutdruck und Gefäßton bei Beriberi. Wien. Arch. f. innere Medizin. Bd. 21, 1931.
4. Dürck, Die pathologische Anatomie der Beriberi. Jena 1908.

   Goldenberg und Rothberger, Über den Krampf der Coronargefäße. Wien. Klin. Wochenschr., *39*, 1930.
6. Hayasaka und Inawashiro, The Tohoku Jl. of exper. Medicine, XII. 1928.
7. Kiewiet de Jonge, Geneesk. Tydschr. Ned. Indie, Bd. 49, 1909.
8. Lewis und Drury, Heart, X, 3.
9. Polak, Acta radiologica, Bd. 7
10. Reinhard, Fortschritte der Röntgenstr., Bd. 24, Berlin 1927.
11. Roll, Leerboek der gerecht. Geneeskunde 1920.
12. Shimazono und Stopp, Die Avitaminosen. Berlin 1927.
13. — — Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 39, 1931.
14. Wenckebach, Herz- und Kreislaufinsuffizienz, Dresden 1931.